ALZHEIMERS – DEN MANGLENDE BRIK I PUSLESPILLET

Lavet af: Alisa Fekih, Line Thyho og Sanne Schøjdt
2.w, Silkeborg Gymnasium

Hver tredjetime dør en dansker af en demenssygdom.
70.000-85000 har en demenssygdom, hvor 45.000 af tilfældene er Alzheimers (kilde 2).

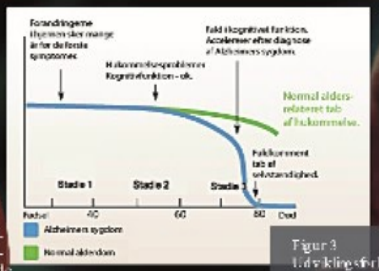
UDÆKKEDE BEHOV

Ophobningen af plaques og tangles kan endnu ikke stoppes med de tilgængelige lægemidler.

Alzheimers sygdom opdages ofte for sent, da det tager i det tidligere studier af sygdommen er svært at stille en hurtig og præcis diagnose. Sygdommen "skjuler" sig på den måde godt. Tidlig diagnose bliver især vigtig, når det bliver muligt at behandle sygdommen fuldstændigt da man forventer et bedre resultat, hvis behandlingen igangsættes i det tidlige sygdomsforløb.

HYPOTESE

Alzheimer-gener er dominant dette dog forskelligt hvor stor udviklingen sker, men oftest sker denne opinakleren. Derfor får mange får Alzheimer, når de er gamle. Plaques dannes først og fremmest af fejlfoldede proteiner *(figur 4)*. De fejlfoldede oligomerer eller de resulterende amyloide plaques er giftige for nerveceller. Dette bevist at fejlfoldede beta-amyloid kan bevæge sig, at tau-protein bliver fejlfoldet. Tangles er sammenklumpninger af tau-protein. Man har mistænkt at plaques var årsag til den ødelæggelse af neuronerne, der ses ved Alzheimers sygdom. Efterhånden ser det dog mere ud til, at oligomererne udgør det største problem. Dannelsen af plaques er måske et dårligt forsøg fra hjernens side på at holde beta-amyloid væk fra hjernen. Den mekanisme, der gør, at beta-amyloid beskadiger og dræber neuroner er højst sandsynligt ved at generere såkaldt reaktive oxygenarter, som er kemisk reaktive molekyler, der indeholder oxygen. Når dette sker på membranen af neuroner dannes derfor lipid peroxidation. Dette er denne proces, hvor frie radikaler "stjæler" elektroner fra lipiderne i cellemembranen, som resulterer i cellebeskadigelse. Overordnet stammer fører beta-amyloid i hjernen; depolarisering af den synaptiske membran, usædvanlig stor calcium indstrømning og mitokondrial skade. Dette er ensbetydende med de symptomer som vi ser forårsaget med sygdommen Alzheimers.

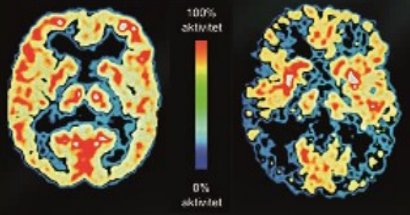


Figur 3
Udviklingsforløber hos en rask person og et patient med Alzheimers sygdom
Alzheimers sygdom forløber over 3 stadier.
Stadie 1: Nedbrydning af nerveceller i enthorinal cortex. Sygdommen spredes til hippocampus og amygdala.
Stadie 2: Forstørrelse af hjernens væskefyldte området kaldet hjerneventriklerne
Stadie 3: Afkligning ene sprøder sig gennem hele hjernen, mens områderne skrumper.

Lider du af Alzheimers? Eller kender du en der gør?
- Søkender du formentlig en og af disse symptomer

- Har du nedsat hukommelse?
- Har du forvirrethed eller vanskeligheder? → Vanskeligheder ved at udføre almindelig gøremål, men også nedsat påvirkning af læseforståelse.
- Har du adfærdsmæssige og psykiske ændringer?

Figur 5: Tv. PET-scanning af normal hjerne. Th. PET scanning af en hjerne fra en Alzheimers patient, hvor dette dele tydeligt ses, at hjerneaktiviteten i hjernen er særlig formindsket.

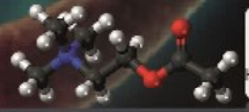


ALZHEIMERS KAN ENDNU IKKE KURERES!
– men er der en mulig løsning på dem?

Der arbejdes nyblikket på at fremstille en såkaldt disease modifying behandling, der kan kurere eller ial fald hemme udviklingen af sygdommen, som i dette tilfælde er Alzheimers.

2008: Britiske forskere mener, at Alzheimers muligvis skyldes samme virus som forkoldesår, Herpes Simplex virus type 1. Netop denne virus blev fundet i 90 % af de plik-prøver, som forskerne undersøgte hos afdøde Alzheimers patienter. Alzheimers kan muligvis kureres med en vaccine mod forkoldesår, hvilket er en meget billig løsning, hvis det vil fungere i praksis.

2015 Australsk forskerhold har påvist, at hukommelsen muligvis kan genskabes via ultralyd. Forskning på mus har vist, at 75 % af musene fik genskabt deres hukommelse. og såuden nogen af musene fik skadet deres hjerneceller. Denne mulige behandlingsmulighed vil være, et såkaldt ikke-invasiv indgreb. Der bliver ikke givet nogen form for medicin under behandlingen. Kort og præcist bygger metoden på at man "skyder" ultralyd ind i hjernevævet, og åbner blod-hjerne-barrieren. Særlige enzymer kan dermed nyttiggøre ophobningerne af beta-amyloid. Man håber at kunne begynde at teste på mennesker i år 2017



Figur 1 og 2: Acetylkolin

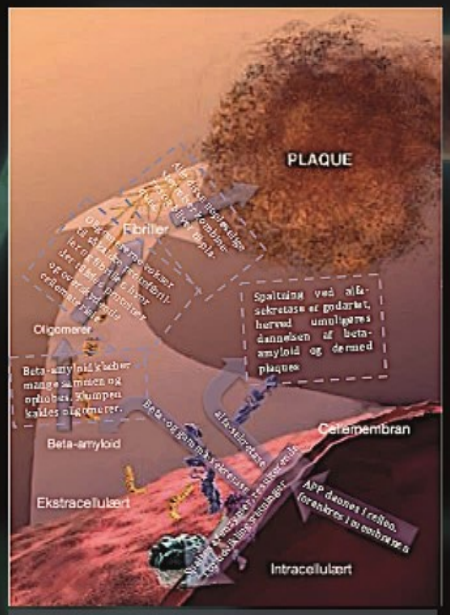
SYMPTOMATISK BEHANDLING?

I øjeblikket findes der to muligheder af lægemidler, der kan mildne symptomerne, som Alzheimers medfører. Symptomatisk behandling, kan dog ikke hjælpe med at behandle selve sygdommen.

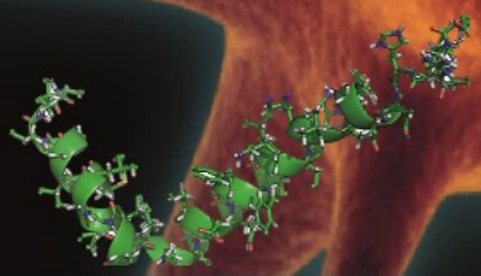
Det ene lægemiddel, der er på markedet er:
Acetylkolinesterasehæmmere: Donepezil, galantamin og rivastigmin.
Acetylkolinesterase nedbryder signalstoffet acetylkolin. Mængden af acetylkolin øges i synapserne. Ved denne medicinering opnås forhøjning af kimpåvirkning, hvilket kan øge hukommelsen.

Behandlingen er i pilleform, og gives dermed peroralt. Begyndelsesdosis: Gives enkelt 1 gang i døgnet af 5 mg. Efter enkelt måned kan dosisen forhøjes til 10 mg, stadig 1 gang i døgnet.

Bivirkninger: Mange bivirkninger. De mest almindelige bivirkninger (over 10 %) Diarré, kvalme og, hovedpine.



Figur 4



Figur 6
Beta-amyloid betegner peptider af 36-43 aminosyre, som er væsentligt involveret i Alzheimers. Ved Alzheimers patienter er der primært fundet amyloide plaques. Peptiderne er kommet som følge af APP's deling af beta-sekretase og gamma-sekretase til Aβ.
Beta-amyloid er ofte tænkt på som en IDP (Intrinsically disordered protein), der er et protein, som mangler en struktureret tredimensionel struktur. Derfor kan beta-amyloid ikke krystalliseres, og det meste af det strukturmæssige kendskab af Aβ stammer fra NMR og molekyler dynamik. *(Kilde 3)*

VIDSTE DU ?

Ved nogle ældre dannes der plaques i hjernevævet uden at de vækker nogen påvisygdom.

VORES EGEN BEHANDLING

Vi ønsker at kunne fremstille en disease modifying behandling, der kan kurere Alzheimers, og som samtidig ikke nedbrydes i kroppen.

Vi har i tænkene, at en vaccine muligvis ville kunne fungere som en forebyggelse af sygdommen. Alzheimers skyldes massiv alkalfikale, at der sker en ophobning af beta-amyloid i hjernen. Forskning viser, at det netop er denne ophobning, der får hjernen til at stoppe med at fungere. Dermed måmun prøve at fremstille en vaccine, der kan sørge for at denne ophobning af beta-amyloid helt kan undgås, eller srman ligefrem kan "opløse" disse ophobninger, hvormed vævet også vil kunne tilbydes til patienter, der er blevet ramt af Alzheimers. I forbindelse med vacciner kunne en anden mulighed være en vaccine, der er med til at styrke immunforsvaret, hvormed kroppen har en øget mulighed for at nedbryde Beta-amyloid.

I forbindelse med en oplæsning af plaques og tangles kunne en indsprøjtning med enzymer som havde en oplæsende effekt være en mulighed. Muligvis kunne enzymet "klippe" plaques og tangles i stykker, hvormed ophobningen mindskes. Udfordringen ved denne behandling ville være, at blod-hjerne-barrieren muligvis ville være en stopklods for, at enzymet ville kunne være virkningsfuldt

Afprøvning af vores behandling vil foretages på baggrund af dyr. Hvis dette giver lovende resultater kunne behandlingen afprøves ved at foretage sunkne kliniske forsøg. Via PET-scanning vil det kunne undersøges om behandlingen har effekt ved patienterne. Hjernen ved behandling smilehedderne er, at det er meget tidskrævende og omkostningsfuldt.
Sidst, men ikke mindst er det svært at forudsige, hvilke bivirkninger behandlingen muligvis vil medføre ved patienterne.

Figur 1: http://alzheimer.wustl.edu/cache/amyloid.htm?_kformat=&kfunction=...&Acetylcholine.htm
Figur 2: http://alzheimer.wustl.edu/cache/amyloid.htm?_kformat=&kfunction=...
Figur 3: http://www.alzheimer-europe.org/Publications/Publications-overview/Alzheimer-s-disease-a-clinical-overview
Figur 4: http://www.vidensnet.dk/alzheimer-dk/hvad-er-alzheimer-sygdom/hvad-er-alzheimer-sygdom/sider/default.aspx
Figur 5: http://www.alzheimer-europe.org/Publications/Publications-overview/Alzheimer-s-disease-a-clinical-overview
Figur 6: http://www.google.com/url?sa=i&rct=j&q=&esrc=s&source=images&cd=&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwjZ1ZmV4ZfKAhVGiiwKHXkXAUYQjRwIBw&url=https%3A%2F%2Fda.wikipedia.org%2Fwiki%2FBeta-Amyloid&psig=AFQjCNGfSeZjr2bCDaIeuxFjHbSYAw&ust=1453131662721024
Kilde 1: http://www.videnskab.dk/krop-sundhed/alzheimers-sygdom-demens-hvorfor-kan-vi-ikke-finde-en-kur
Kilde 2: http://www.alzheimer-europe.org/Publications/Publications-overview/Alzheimer-s-disease-a-clinical-overview
Kilde 3: http://www.alzheimer-europe.org/Publications/Publications-overview/Alzheimer-s-disease-a-clinical-overview